



Artigo de revisão

Efeitos do Orforglipron no tratamento da obesidade: revisão sistemática e metanálise

Effects of Orforglipron in the treatment of obesity: systematic review and meta-analysis

Marcelo José da Silva de Magalhães¹ , Pedro Henrique Martins de Souza¹ , Victória Toledo Oliva Ferreira Silva¹ 

¹Centro Universitário do Norte de Minas, Montes Claros, MG, Brasil.

Resumo

Objetivo: realizar uma revisão sistemática e metanálise sobre a eficácia do Orforglipron no tratamento da obesidade. **Materiais e Métodos:** foi realizada uma busca nas bases de dados Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), SciELO e PubMed, com os descritores “Orforglipron” e “Obesity”, escolhidos com base nos termos técnico-científicos MeSH (*Medical Subject Heading*). Os critérios de inclusão abrangeram ensaios clínicos randomizados publicados entre 2023 e 2024 acerca do uso de Orforglipron no tratamento da obesidade. Foram excluídos trabalhos de diferentes delineamentos, como revisões sistemáticas e cartas de respostas dos autores, estudos envolvendo outros fármacos antiobesidade atuais e trabalhos incompatíveis com o objetivo supracitado. Para a confecção da metanálise, foi utilizado modelo de efeito fixo e testes de heterogeneidade e para a análise de heterogeneidade, foi utilizado o teste Q de Cochran e o I². Foi avaliada a perda de peso absoluta por meio do uso do Orforglipron dose de 45 mg diária *versus* placebo. **Resultados:** foram selecionados cinco ensaios clínicos randomizados. Uma metanálise de duas pesquisas com dose de 45 mg de Orforglipron revelou uma perda média de 7,7 kg com significância estatística. **Conclusão:** novos estudos com grupos amostrais mais amplos são necessários para determinar protocolos terapêuticos funcionais.

Palavras-chave: Tratamento Farmacológico. Obesidade. Receptor de GLP-1.

Abstract

Objective: to conduct a systematic review and meta-analysis on the efficacy of Orforglipron in the treatment of obesity. **Materials and Methods:** a search was conducted in the Virtual Health Library (VHL), SciELO, and PubMed databases using the descriptors "Orforglipron" and "Obesity," chosen based on MeSH (Medical Subject Headings) terms. Inclusion criteria encompassed randomized clinical trials published between 2023 and 2024 regarding the use of Orforglipron in obesity treatment. Studies with different designs, such as systematic reviews and author response letters, studies involving other current anti-obesity drugs, and works incompatible with the stated objective were excluded. For the meta-analysis, a fixed-effect model and heterogeneity tests were used, specifically Cochran's Q test and I². The analysis assessed absolute weight loss using a daily dose of 45 mg of Orforglipron versus placebo. **Results:** five randomized clinical trials were selected. A meta-analysis of two studies with a 45 mg dose of Orforglipron revealed a statistically significant average weight loss of 7.7 kg. **Conclusion:** further studies with larger sample groups are necessary to determine functional therapeutic protocols.

Keywords: Pharmacological Treatment. Obesity. GLP-1 receptor.

Autor correspondente: Marcelo José da Silva de Magalhães | marcelo7779@yahoo.com.br

Recebido em: 20|04|2024. Aprovado em: 05|11|2024.

Avaliado pelo processo de *double blind review*.

Como citar este artigo: Magalhães MJS, Souza PHM, Silva TOF. Efeitos do Orforglipron no tratamento da obesidade: revisão sistemática e metanálise. Revista Bionorte. 2024 jul-dez;13(2):621-635. <https://doi.org/10.47822/bn.v13i2.1045>





Introdução

Para a Organização Mundial de Saúde (OMS) e para a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), obesidade consiste no excesso de gordura no corpo, além de quantidade que determine prejuízos à saúde. Existem múltiplos mecanismos para calcular e/ou estimar a composição corporal de um indivíduo, sendo o Índice de Massa Corporal (IMC) uma das ferramentas mais utilizadas. Esse cálculo é feito a partir da razão entre o peso e a altura ao quadrado (kg/m^2) e, apesar de suas limitações quanto à precisão na composição corporal, é um bom preditor de obesidade. Um IMC saudável oscila entre $18,5 \text{ kg/m}^2$ e $24,99 \text{ kg/m}^2$. Valores menores que $18,5 \text{ kg/m}^2$ indicam um indivíduo abaixo do peso ideal; entre 25 kg/m^2 e $29,99 \text{ kg/m}^2$ indicam sobrepeso; 30 kg/m^2 e $34,99 \text{ kg/m}^2$ indicam obesidade grau I, 35 kg/m^2 a $39,99 \text{ kg/m}^2$ indicam obesidade grau II e valores acima de 40 kg/m^2 indicam obesidade grau III (obesidade mórbida), conforme Quadro 1¹.

Quadro 1. Índice de Massa Corporal.

Índice de Massa Corporal	Classificação
< 18,5	Abaixo do peso
18,5 – 24,99	Peso ideal
25 – 29,99	Sobrepeso
30 – 34,99	Obesidade grau I
35 – 39,99	Obesidade grau II
> 40	Obesidade grau III

Fonte: Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica¹.

A OMS estima que, em 2025, cerca de 2,3 bilhões de pessoas no mundo estarão acima do peso, sendo que 700 milhões de indivíduos apresentarão algum grau de obesidade². Além disso, de acordo com o Ministério da Saúde, a prevalência da obesidade no Brasil é de 20,3%, um aumento de 72% em relação a 2006 e de quase 300% em relação a 1975². Atualmente, 55,4% dos brasileiros encontram-se acima do peso ideal, sendo o sobrepeso mais prevalente em homens (57,1%) que em mulheres (43,9%)². Em relação à obesidade infantil, a Organização Pan-Americana da Saúde destaca que 12,9% das crianças brasileiras entre 5 e 9 anos de idade são obesas, assim como 7% dos adolescentes de 12 a 17 anos².

A obesidade é uma doença crônica que influencia diretamente em fatores endócrino-metabólicos, o que aumenta o risco para doenças e cérebro e cardiovasculares, como Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), Síndrome Metabólica, Acidente Vascular Encefálico (AVE) e Infarto Agudo do Miocárdio (IAM)³⁻¹². Diante desse cenário, o tratamento farmacológico antiobesidade é frequentemente necessário e está indicado para pacientes com IMC > 30 kg/m^2 sem comorbidades ou IMC > 27 kg/m^2 com comorbidades, como DM2 ou HAS¹.



Em primeira análise, hoje em dia, existem apenas dois agonistas de GLP-1 (*Glucagon Like Peptide-1*) aprovados e utilizados no tratamento farmacológico da obesidade: a Liraglutida 3mg e a Semaglutida 2,4mg. Porém, diante da dificuldade de acesso e da manipulação dessas medicações, em 2022, um novo agonista de GLP-1 entrou em estudo para a redução do peso e da glicemia de pacientes com sobrepeso, obesidade e DM 2. O fármaco LY3502970 – comercialmente conhecido como Orforglipron – apresenta grande potencial, haja vista que é uma medicação não peptídica de uso diário por via oral, sendo, portanto, menos oneroso e de gerenciamento facilitado por parte do paciente⁸.

Atualmente, apesar das extensivas pesquisas e das múltiplas vertentes terapêuticas existentes acerca dos tratamentos da obesidade, a eficácia dos protocolos atuais é questionável em função dos elevados efeitos colaterais associados, da onerosidade do tratamento e da alta taxa de insucesso no tratamento a longo prazo^{2,12,13}.

Nesse sentido, o objetivo deste trabalho é realizar uma revisão sistemática e metanálise da literatura para avaliar a eficácia do Orforglipron – novo fármaco agonista de GLP-1 – no que concerne ao tratamento da obesidade.

Materiais e Métodos

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura cuja pergunta norteadora foi: “O uso de Orforglipron no tratamento da obesidade é superior ao placebo?”.

Nesse contexto, o público terapêutico abrangeu indivíduos adultos com sobrepeso e obesidade, portadores ou não de comorbidades relacionadas ao excesso de peso – como HAS e DM 2. A população de controle nesta revisão sistemática foi constituída por pessoas saudáveis, que foram investigadas para fins comparativos. A intervenção antiobesidade foi considerada a administração de qualquer dose de Orforglipron (fixas ou ascendentes), e os resultados avaliados acerca da perda de peso foram qualificados e quantificados.

Dessa forma, foi realizada uma busca criteriosa no dia 04/03/2024, através das bases de dados Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), SciELO (*Scientific Electronic Library Online*) e PubMed, com os descritores “Orforglipron” e “*Obesity*”, escolhidos com base nos termos técnico-científicos MeSH (*Medical Subjective Heading*). Ademais, o operador booleano “AND” foi incorporado. Em relação aos filtros, foram incluídos “*English*”, “*Meta-Analysis*”, “*ClinicalTrial*” e “*Randomized Controlled Trial*”.

Os critérios de inclusão abrangeram ensaios clínicos randomizados em 2023 e 2024 acerca do uso de Orforglipron no tratamento da obesidade. Foram excluídos trabalhos de diferentes delineamentos, como revisões sistemáticas e cartas de respostas dos autores; estudos envolvendo

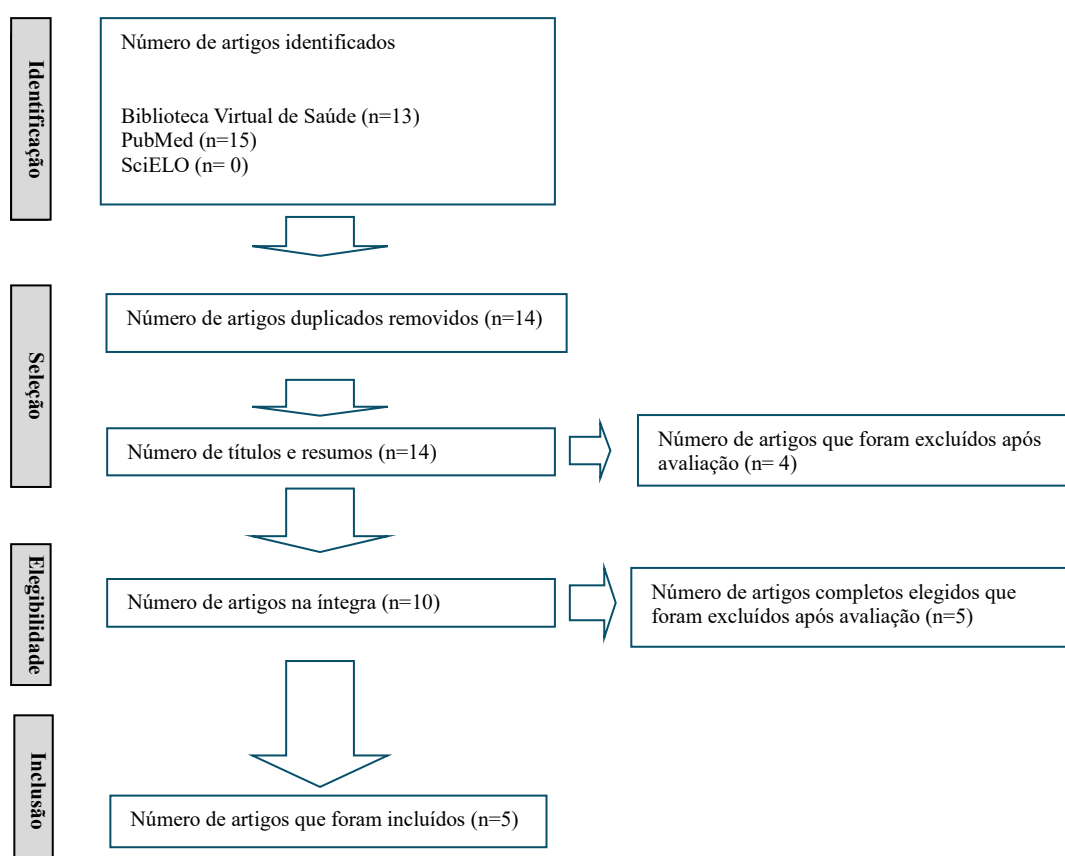


outros fármacos antiobesidade atuais e trabalhos incompatíveis com o objetivo supracitado, totalizando, ao final, cinco artigos para compor a discussão desta revisão.

Como resultado, foram encontrados treze artigos na BVS, zero artigos na SciELO e quinze artigos na PubMed, dos quais muitos encontravam-se duplicados e, em decorrência, foram excluídos dois artigos da BVS e doze artigos da PubMed. Em seguida, foi realizada uma leitura judiciosa do título, palavras-chave e resumo dos trabalhos remanescentes, com vistas a selecionar os artigos com maior compatibilidade ao tema proposto neste artigo. Dessa forma, foram excluídos três artigos da BVS e um artigo da PubMed, totalizando dez trabalhos para a triagem nos critérios de inclusão.

Durante a coleta de dados, a viabilidade quanto ao uso de algumas publicações foi dubitável. Destarte, o terceiro autor MJSM foi acionado e foi o responsável por definir essa conjuntura. Cinco trabalhos compuseram a amostra final para esta revisão sistemática. O Fluxograma 1 montado abaixo demonstra a metodologia deste trabalho.

Fluxograma 1. Estratégia de busca nas bases de dados.





Para a confecção da metanálise, foram utilizados modelos de efeitos fixos, testes de heterogeneidade. A respeito da análise de heterogeneidade, foi utilizado o teste Q de Cochran e o I^2 . Para o cálculo do peso ou contribuição de cada estudo, foram utilizados modelos de efeitos aleatórios. Nesse caso, os pesos foram atribuídos com base tanto na variabilidade dentro dos estudos quanto na variabilidade entre os estudos. Não foi utilizado o gráfico *Funnel Plot* para investigar a presença de viés de publicação ou viés seletivo nos estudos incluídos na meta-análise, visto que menos de 10 estudos foram obtidos para a metanálise. O intervalo de confiança utilizado foi de 95% e valor p significativo $<0,05$. A metanálise avaliou a perda de peso absoluta por meio do uso do Orforglipron em dose de 45 mg diária versus placebo. Os cálculos foram processados por meio da ferramenta Meta-mar versão 3.5.1.

O trabalho de Pratt *et al.* não foi utilizado nos cálculos da metanálise pela falta de dados disponíveis no grupo de placebo, apesar de possuir um braço do estudo que utilizou 45 mg do medicamento¹¹. Outro ponto importante, é considerar que Frias *et al.*⁹, avaliaram o resultado dos dados com 26 semanas de uso e Wharton *et al.*⁸ com 36 semanas.

Com vistas a analisar a qualidade dos artigos encontrados, os trabalhos elegidos foram submetidos à ferramenta JADAD – escala utilizada para validar a metodologia de ensaios clínicos randomizados mediante sistema de pontuação, que varia de 1 a 5, em que a nota atribuída é diretamente proporcional à qualidade do estudo. Dos cinco artigos encontrados, todos apresentaram nota máxima (5), ratificando a qualidade dos estudos.

Resultados

Foram encontrados cinco ensaios clínicos randomizados, em que os grupos amostrais se localizaram em diferentes localidades: Estados Unidos, Canadá, Hungria, Alemanha, Polônia e Eslováquia. O Quadro 2 faz um resumo das principais características dos estudos utilizados.

Quadro 2. Características e principais resultados dos artigos utilizados nos resultados deste trabalho.

Autor e ano	Delineamento	Amostra e cenário	Objetivos	Principais resultados
Wharton <i>et al.</i> , 2023 ⁸	Ensaio randomizado de fase 2 duplo-cego	Foram selecionados 272 homens e mulheres entre 18 e 75 anos, não diabéticos, que apresentavam um IMC > 27kg/m ² , com peso estável há três meses, associado a pelo menos uma das seguintes condições: hipertensão, dislipidemia, doença cardiovascular ou apneia obstrutiva do sono. A idade média dos participantes era 54,2 anos, sendo 59% do sexo feminino e 91% da raça branca.	Analisar os efeitos do Orforglipron no tratamento da obesidade.	O uso do Orforglipron resultou em uma redução considerável do peso, variando entre -7 kg a -13 kg com relação ao peso do início do estudo. Houve diminuição do IMC, variando entre -2,5 a 4,6 na última semana de uso. A mudança corrigida por placebo da linha de base da circunferência abdominal também variou -5,6 cm a -9,6 cm. A pressão arterial sistólica diminuiu -10,5 mmHg, enquanto a pressão arterial diastólica não apresentou alterações significativas. A porcentagem média de participantes com efeitos adversos foi de 88% nos que receberam orforglipron e 76% nos que receberam placebo.
Frias JP <i>et al.</i> , 2023 ⁹	Ensaio clínico randomizado duplo-cego	226 homens e 157 mulheres com idades a partir de 18 anos, diagnosticados com diabetes mellitus tipo 2, que apresentavam hemoglobina glicada entre 7 e 10,5% e IMC estável a partir de 23 kg/m ² .	Avaliar a eficácia e a segurança do Orforglipron em relação ao placebo e à Dulaglutida em pacientes com diabetes tipo 2.	A variação do peso corporal médio após 26 semanas foi de -10,1 kg (7,9 kg placebo ajustado) com o Orforglipron, enquanto a variação foi de -2,2kg com o placebo e -3,9 kg com a Dulaglutida. A incidência de efeitos colaterais com o tratamento com Orforglipron variou de 61,8 a 88,9%, em comparação com 56% de efeitos adversos entre pacientes tratados com Dulaglutida e 61,8% com placebo.
Pratt E. <i>et al.</i> , 2023 ¹⁰	Ensaio clínico de fase 1a, duplo-cego, controlado por placebo e randomizado.	Foram selecionados 92 adultos saudáveis entre 18 e 65 anos com HbA1c < 6.5% e com IMC entre 20 e 40 kg/m ² . Os participantes foram subdivididos em 2 grupos. O grupo “A” avaliou doses únicas ascendentes, enquanto o grupo “B” avaliou múltiplas doses ascendentes. As doses variaram de 2mg a 24mg. O grupo A apresentava 32 participantes, com idade média de 43,4 anos, sendo 59% homens e 41% mulheres, com peso médio de 84kg e IMC médio de 28,8 kg/m ² . O grupo “B” apresentou 60 participantes, com idade média de 42,5 anos, sendo 73% homens e 27% mulheres, com peso médio de 84kg e IMC médio de 28,5 kg/m ² . Ao final, 83 participantes fizeram parte do estudo completo.	Avaliar a eficácia e a segurança do Orforglipron administrado em doses únicas e múltiplas de Orforglipron em pacientes saudáveis.	O tempo inicial de meia vida do Orforglipron foi de 24,6 a 35,3 horas, corroborando para uma posologia única ao dia. Após 28 dias, o tempo de meia-vida foi de 48 a 68 horas. Ademais, observou-se que o teste de tolerância oral à glicose apresentou reduções a partir de 2h da administração, que oscilaram entre -27 a -79,3 mg/dL, sem relação com doses. A redução dos níveis de glicose se manteve após 28 dias, variando de -51 a -63,6 mg/dL. A perda de peso nos 28 dias foi de 4,8 a 5,4kg com doses iguais ou superiores a 6mg. Todos os pacientes apresentaram perda de peso, de -1,1kg a 9,2kg em 28 dias, enquanto o grupo placebo apresentou média final de perda de peso de 2,4kg (P<0,05). A frequência cardíaca aumentou de 5-13 bpm/min em todos os grupos recebendo Orforglipron a partir de 28 dias de uso. Não ocorreram alterações nas pressões arteriais sistólicas e diastólicas dos pacientes.

Pratt E <i>et al.</i> , 2023 ¹¹	Ensaio clínico de fase 1b, duplo-cego, controlado por placebo e randomizado	Foram selecionados 69 homens e mulheres, com idades entre 18 e 70 anos, e diagnosticados diabetes mellitus tipo 2 por pelo menos 6 meses. Os critérios de inclusão foram um HbA1c entre 7% e 10,5%, IMC entre 18,5 e 45 kg/m ² e um peso corporal estável por pelo menos três meses. Os critérios de exclusão foram indivíduos com história de internação por cetoacidose ou estado hiperosmolar por até 6 meses antes do estudo, retinopatia diabética grave ou progressiva, eventos cardiovasculares específicos ou alergias ao composto de teste.	Avaliar a segurança, tolerabilidade, farmacocinética, farmacodinâmica e eficácia do Orforglipron em pacientes com diabetes mellitus tipo 2.	Houve uma redução significativa no peso corporal entre os indivíduos que fizeram uso do Orforglipron, com exceção na dose de 21mg. A perda de peso foi de aproximadamente -4 a -6 kg com o medicamento, contrapondo aos -0,75 kg perdidos pelo grupo placebo. Entre os participantes em uso de Orforglipron, 76,5% relataram efeitos adversos relacionados ao tratamento, sendo os sintomas gastrointestinais os mais comuns, como náuseas, vômitos e diminuição do apetite. A incidência de efeitos gastrointestinais está mais relacionada à dose de 45mg.
Ma X <i>et al.</i> , 2024 ⁷	Estudo randomizado	O estudo “A” tinha como grupo amostral 12 participantes homens e mulheres com idades entre 18 e 65 anos, de maioria raça branca (66,7%), IMC de 20 a 40 kg/m ² e hemoglobina glicada inferior a 6,5%. O estudo “B” possui 34 indivíduos tanto homens como mulheres entre 21 e 70 anos, integralmente asiáticos, IMC entre 18,5 e 35 kg/m ² e peso > 45 kg. O estudo “B” exclui indivíduos com níveis de hemoglobina abaixo do considerado não anêmico, enquanto ambos os estudos excluem portadores de doenças cardiovasculares, renais, respiratórias, endócrinas, hematológicas, gastrointestinais e neurológicas.	Investigar o efeito do estado em jejum e do estado pós-prandial na farmacocinética, segurança e tolerabilidade do Orforglipron	No estudo A com a dose única de 3 mg do Orforglipron, a curva de concentração-tempo (CCT) e a concentração máxima observada (Cmax) foram 23,7% e 23,2% mais baixas, respectivamente, no grupo que administrou a dose após uma refeição, comparado ao grupo em jejum. No estudo B, com a dose de 16 mg, a CCT e a Cmax foram 17,6% e 20,9% menores no grupo alimentado. Em ambos os estudos, os valores da meia vida foram semelhantes tanto no grupo em jejum quanto no alimentado, sendo no estudo A de 29,5 e 27,9 horas, respectivamente, enquanto no estudo B os valores da meia vida foram de 26 horas para o grupo em jejum e de 24,6 horas para o grupo alimentado. Quanto aos efeitos adversos, no estudo A, dois participantes (16,7%) relataram efeitos colaterais náuseas durante administração em jejum, enquanto um participante (8,3%) relatou dor abdominal, cefaleia, espirros e vômitos. De modo geral, no estudo A, dois participantes relataram efeitos adversos, sendo um com vômitos. No estudo B, 64,3% participantes relataram pelo menos um efeito adverso em jejum, enquanto 44,4% relataram na condição da administração após alimentação. Os efeitos mais comuns no estudo B foram náuseas, cefaleia e distensão abdominal. Um participante (3,6%) interrompeu o estudo por vômitos em jejum.



Todos os artigos foram publicados nos anos de 2023 e 2024. Os estudos randomizados, em sua totalidade, apresentaram 5 pontos na escala JADAD. A análise dos artigos encontra-se no Quadro 3.

Quadro 3. Análise da qualidade dos ensaios clínicos randomizados utilizados na discussão deste artigo, de acordo com a Escala JADAD.

Perguntas	Pontuação				
	Wharton <i>et al.</i> 2023	Frias JP <i>et al.</i> 2023	Pratt E <i>et al.</i> 2023	Pratt E <i>et al.</i> 2023	Xiaosu Ma <i>et al.</i> 2024
1.O estudo foi descrito como randomizado?	1	1	1	1	1
2.A randomização foi descrita e é adequada?	1	1	1	1	1
3.Houve comparações e resultados?	1	1	1	1	1
4.As comparações e os resultados foram descritos e são adequados?	1	1	1	1	1
5. Foram descritas as perdas e exclusões?	1	1	1	1	1
Total	5	5	5	5	5

Em relação à população analisada, totalizaram-se 861 indivíduos nos cinco trabalhos analisados, sendo compostos por 58,3% de homens e 41,7% de mulheres, com idades entre 18 e 75 anos e IMC entre 18,5 e 45 kg/m². Dois estudos associaram o aumento de peso corporal com o diabetes mellitus tipo 2, e os participantes portadores dessa doença, incluídos nos ensaios, apresentavam hemoglobina glicada (HbA1c) entre 7 e 10,5%^{9,11}. Todos os estudos usaram como critério de exclusão outras comorbidades além da diabetes⁷⁻¹¹.

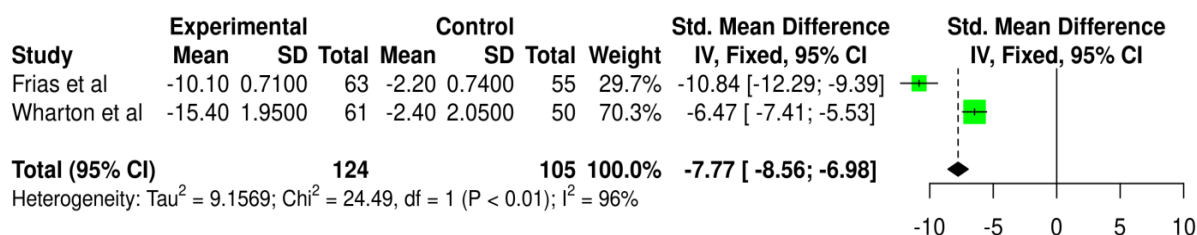
O Orforglipron foi utilizado em diferentes dosagens nos cinco ensaios⁷⁻¹¹, variando entre 2, 3, 9, 12, 15, 16, 21, 24, 27, 32, 36 e 45 mg, todos tomados apenas uma vez ao dia, tanto em jejum como no estado pós-prandial. Os trabalhos fizeram diferentes titulações entre as doses apresentadas. O tempo de estudo variou entre 7 semanas a 36 semanas.

Todos os trabalhos utilizaram a pesagem absoluta em balança como ferramenta para definir os resultados da perda de peso ao longo das semanas de estudo⁸⁻¹¹. Um dos trabalhos também utilizou variação do IMC e da circunferência abdominal⁸.

A metanálise que comparou dois estudos randomizados sobre o uso de Orforglipron na dose de 45mg, revelou significância estatística, apesar da heterogeneidade elevada $I^2=96$. O braço do estudo que fez uso do Orforglipron apresentou média de perda de 7,7 kg do peso corporal durante o seu uso (Gráfico 1).



Gráfico 1. Gráfico *Forest plot* referente à metanálise utilizando a metodologia de modelos de efeitos fixos entre o uso de 45mg de orfoglifon e placebo.



Discussão

Caracterização e Mecanismo de ação dos agonistas de GLP-1

O GLP-1 é um peptídeo composto por 31 aminoácidos que consiste em uma incretina insulino-dependente secretada pelas células L do íleo e do cólon em resposta à ingestão de carboidratos. Dessa forma, com o aumento da concentração sérica de GLP-1, este peptídeo se liga a seis receptores específicos e são rapidamente clivados pela enzima Dipeptidil Peptidase IV (DPP-IV), estimulando as células β -pancreáticas a secretar insulina e a reduzir a liberação de glucagon.

Ademais, a presença constante dessa incretina estimula a proliferação e a hipertrofia em longo prazo das células β -pancreáticas; promove a expressão genética do cotransportador de glicose GLUT-2 – aumentando a captação periférica e hepática desse monossacarídeo para a via glicolítica e reduzindo suas concentrações séricas; estimula a secreção de somatostatina – hormônio inibidor do trato digestivo, com consequente diminuição no tempo de esvaziamento gástrico, e diminui a apoptose das células β -pancreáticas¹⁴. Por consequência de diferentes mecanismos, a insulina secretada em maior concentração promove a expressão do RNAm da leptina, hormônio responsável pela modulação hipotalâmica da saciedade, além de regular os níveis plasmáticos de glicose. Nesse sentido, os fármacos agonistas de GLP-1 surgiram na tentativa de mimetizar esse mecanismo de ação e promover a perda de peso e controle glicêmico em pacientes com obesidade e DM2^{13,14}.

Características das moléculas dos agonistas de GLP-1

Atualmente, os fármacos mais utilizados desta classe são a Liraglutida (Saxenda®) e a Semaglutida (Ozempic®), com doses administradas por via subcutânea semanalmente. A Liraglutida é um fármaco com 97% de similaridade de aminoácidos com o GLP-1 endógeno, diferindo apenas pela substituição do aminoácido lisina por arginina na posição 34 e por apresentar um palmitato conjugado a uma lisina na posição 26 através de um sítio de glutamato. A Semaglutida, além dessas duas alterações químicas, apresenta também a substituição de um aminoácido de alanina por um ácido α -aminoisobutírico na posição 8, resultando em uma homologia de 94% com o peptídeo GLP-1



humano. Essas alterações estruturais diminuem a susceptibilidade à DPP-IV, além de que o ácido graxo acoplado à Semaglutida inibe a ligação à albumina, criando um análogo de GLP-1 de ação prolongada – conjuntura que justifica o efeito mais intenso da Semaglutida em comparação à Liraglutida. O efeito adverso mais comum é náusea, mas com baixa prevalência nos pacientes. Contudo, por se tratar de medicações peptídicas com alta homologia com as incretinas endógenas, o custo de produção é elevado, o que torna o tratamento oneroso e inacessível para uma parcela significativa da população^{13,14}.

Etiologia da obesidade e tratamentos disponíveis

A obesidade é uma doença multifatorial. Dentre as etiologias exógenas, ressaltam-se os fatores ambientais, como dieta hipercalórica associada a diferentes níveis de sedentarismo, bem como polimorfismos genéticos que predis põem e influenciam na capacidade do indivíduo em aperfeiçoar a oxidação de gorduras no organismo e uso crônico de algumas medicações, como antipsicóticos típicos ou de primeira geração, tais como Clorpromazina, Haloperidol e Levomepromazina¹.

Já as etiologias endógenas possuem pouca influência no cenário geral da obesidade. Nessa vertente estão inclusas doenças endócrinas, como hipotireoidismo, síndrome de *Cushing*, craniofaringioma e níveis insatisfatórios do hormônio do crescimento (GH); doenças de base genética e cromossômicas, como as síndromes de Down, Prader-Willi, Laurence-Moon, Bardet-Biedle, Alstrom; e mutações que alteram as regulações anorexígenas, como mutações do gene ou do receptor de leptina (hormônio da saciedade hipotálamo-modulador) e da pró-opiomelanocortina (POMC) – agonista da saciedade por via do hormônio alfa-estimulador de melanócito (α -MSH)¹.

Atualmente, existem múltiplos tratamentos para a obesidade, sendo todos complementares às mudanças no estilo de vida (fundamentadas na prática constante de atividade física – pelo menos 150 minutos por semana de acordo com a OMS – e em hábitos alimentares hipo ou normocalóricos)¹. No âmbito farmacológico, as primeiras substâncias aprovadas foram fentermina, dietilpropiona, fendrimetazina e cloridrato de benzfetamina, compostos que influenciam na neurotransmissão noradrenérgica e dopaminérgica e que resultam na diminuição do apetite por modulação do Sistema Nervoso Central¹². Contudo, as substâncias supracitadas apresentam baixa tolerabilidade e efeitos colaterais significativos e, portanto, não se adequam ao cenário ideal de uma medicação antiobesidade³.

É válido ressaltar que, para um fármaco antiobesidade apresentar viabilidade, é necessário que a substância demonstre efeitos em reduzir o peso corporal – em geral, pelo menos 5% do peso inicial nos três primeiros meses de tratamento; apresentar poucos efeitos colaterais e, quando estes estão presentes, serem toleráveis e/ou transitórios; não apresentar graus elevados de dependência;



demonstrar eficácia e segurança em longo prazo; possuir mecanismo de ação conhecido e previsível e, idealmente, custo acessível para que o tratamento não se torne oneroso³.

Quando o tratamento farmacológico é insuficiente e/ou falho, o tratamento cirúrgico pode ser considerado. A cirurgia bariátrica apresenta indicações claras e deve ser consenso nas avaliações multidisciplinares da equipe que acompanha o paciente. A cirurgia é indicada para pacientes com idade entre 18 e 65 anos, com IMC > 40 kg/m² sem comorbidades ou IMC > 35 kg/m² com uma ou mais comorbidades relacionadas ao excesso de peso, sendo que a perda de peso cirurgicamente induzida apresentará benefícios na melhora ou na resolução destas comorbidades. Ademais, é necessário comprovação de falha de tratamentos antiobesidade por pelo menos dois anos (controle dietético, atividade física regular, psicoterapia e tratamentos farmacológicos)¹.

As opções de tratamento para o controle de peso disponíveis atualmente são os agonistas dos receptores da GLP-1, Liraglutida (0,3 mg em doses diárias) e Semaglutida (2,4 mg em doses semanais), que possuem como principais entraves a baixa adesão à formulação injetável e a consequente descontinuidade do tratamento a longo prazo. Embora a formulação oral da Semaglutida tenha sido aprovada, sua eficácia é comprovadamente menor do que o medicamento injetável⁴, e sua tolerabilidade e efeito estão condicionados à ingestão em jejum, 30 minutos antes da primeira refeição, com, no máximo, 120 mL de água para auxiliar na deglutição do medicamento⁵.

Uso de Orforglipron no tratamento da obesidade

O Orforglipron (LY3502970) é um novo fármaco agonista de GLP-1 e um dos primeiros medicamentos não peptídicos quimicamente sintetizados que apresentam boa biodisponibilidade por via oral, sem necessidade de incorporação de agentes químicos complexos que aumentem a absorção¹⁰. Seu desenvolvimento possui como proposta uma maior adesão à continuidade da terapia, comparado aos outros agonistas dos receptores da GLP-1 disponíveis, e maior percentual de perda de peso corporal.

Quanto à biodisponibilidade desse medicamento, um artigo clínico fase 1 descreveu dois estudos randomizados que tinham como objetivo investigar a farmacocinética e a tolerabilidade do Orforglipron após a sua ingestão, tanto em jejum quanto no estado pós-prandial. Em ambos os estudos, os participantes foram selecionados aleatoriamente entre um grupo sem restrições quanto ao consumo da droga, e outro grupo em que a administração é feita após 10 horas de jejum. Conclui-se que a farmacocinética do Orforglipron é diminuída quando consumido fora do jejum, uma vez que a concentração máxima foi em média 22% mais baixa no estado alimentado nos dois estudos descritos, assim como a curva concentração-tempo é também em média 20,6% menor. Entretanto, o próprio



artigo finaliza que a diferença farmacocinética não acarretaria mudanças significativas na eficácia clínica de acordo com o estado prandial⁷.

Quanto à efetividade dessa medicação, os resultados dos demais estudos em discussão corroboram com a manutenção dos efeitos, independentemente do modo de administração. Um estudo randomizado na fase 2 administrou o Orforglipron em cápsula oral e sem restrição de tempo de refeição ou de associação com água e alimentos. O trabalho demonstrou que o medicamento é altamente eficaz na perda de peso corporal, com uma diminuição absoluta e contínua. A perda de peso variou entre -7,4 kg a -13 kg com relação à linha de base, em apenas 36 semanas, e com perspectiva de progressão dos resultados com a continuidade do tratamento, mesmo sem restrições de jejum ou alimentado⁸. Outro estudo randomizado multicêntrico, em pacientes obrigatoriamente diagnosticados com DM2, constou uma diminuição média de peso corporal de -10,1 kg, comparada à perda de -2,2 kg com o uso do placebo⁹. Por fim, dois estudos randomizados, nas suas fases 1a e 1b, que diferem no grupo amostral com participantes saudáveis e participantes com diabetes mellitus tipo 2, respectivamente, também apresentaram em seus resultados um declínio significativo do peso corporal, corroborando com os demais estudos supracitados^{10,11}. Em todos os trabalhos, foi relatada a relação dose dependente com o efeito do emagrecimento, além de destacarem que o uso do Orforglipron esteve associado a mudanças do estilo de vida. A metanálise comparando o uso de 45mg *versus* placebo revelou significância estatística a favor do uso do Orforglipron para o tratamento da obesidade.

Quanto à comparação do Orforglipron com outros agonista do GLP-1, o medicamento foi comparado à Dulaglutida em um dos estudos⁹. Enquanto a redução de peso com o Orforglipron foi de -10,1 kg em 26 semanas, a da Dulaglutida foi de apenas -3,9 kg, evidenciando a superioridade em eficácia do Orforglipron. Uma revisão sistemática, realizada por Hong Li *et al.*¹², corrobora com os resultados supracitados. A revisão consistiu em avaliar a eficácia dos agonistas do receptor do GLP-1 quanto ao efeito na perda de peso corporal, sendo concluído que o Orforglipron era o segundo mais efetivo, abaixo apenas do CagriSema e acima da Liraglutida e da Semaglutida isolada (as probabilidades foram: CagriSema: 0,9948; Orforglipron: 0,8159; Semaglutida: 0,8054)¹².

Com relação à redução da circunferência abdominal, apenas um estudo apresenta em seus resultados uma diminuição considerável de -5,6 a -9,6 cm com relação ao início do uso do Orforglipron, o que infere eficácia na perda de peso. Esse mesmo trabalho também relata uma queda do IMC de -2,5 a -4,6 kg/m²⁸.

Quanto aos efeitos adversos, todos os trabalhos citaram que os sintomas gastrointestinais são os mais presentes durante o uso do Orforglipron. Dentre estes, náuseas, vômitos, constipação e dispepsia são os mais comuns. Os sintomas variaram de grau leve a moderado e nenhum dos estudos



relatou efeitos colaterais graves, como eventos cardiovasculares, alteração de enzimas hepáticas, hipoglicemia grave ou pancreatite aguda⁷⁻¹¹. Um estudo randomizado, nas suas fases 1a e 1b, relatou aumento da amilase e da lipase, que normalizaram após alguns dias^{10, 11}. Os estudos concordam que os efeitos colaterais advindos do Orforglipron são equivalentes aos efeitos dos demais agonistas do receptor da GLP-1.

Em um trabalho que compara a segurança e a tolerabilidade nos estados em jejum e pós-prandial, foi relatado um maior índice de efeitos colaterais diversos nos participantes que fizeram a ingestão do Orforglipron durante o jejum, em ambos os estudos descritos. A ingestão pós-prandial demonstrou menos eventos adversos, porém maior incidência dos sintomas gastrointestinais mais comuns⁷.

Com relação à dosagem ideal para a perda de peso, todos os estudos fizeram diferentes estratégias de titulação de diversas dosagens do Orforglipron, no intuito de encontrar a dose mais segura e eficaz, variando de 2mg a 45mg. Assim como a perda de peso corporal aumentou de acordo com o aumento da dosagem, sendo efeito dose dependente, a incidência dos eventos adversos também foi maior nas dosagens mais altas, em todos os estudos que fizeram a comparação^{8,10,11}. No entanto, o maior índice dos sintomas gastrointestinais na dose de 45mg está ligado principalmente ao modo como as dosagens foram tituladas, até chegar à mais alta. Concluiu-se que efeitos colaterais foram maiores quando o tratamento é iniciado com a dose de 3 mg, em vez de 2 mg, mesmo atingindo a mesma dosagem alvo de 45 mg. O mesmo efeito ocorre, quando o aumento da dose acontece de 2 em 2 semanas, levando a uma maior quantidade de sintomas gastrointestinais do que quando a dose é aumentada após um intervalo mais prolongado de 3 em 3 semanas⁸. Diante dos achados, sugere-se iniciar o tratamento do Orforglipron com doses iniciais mais baixas, de 2 mg, e realizar a progressão de forma mais gradativa possível, de preferência a cada 3 semanas, principalmente em pacientes com menor tolerabilidade a outros medicamentos ou com sintomas gastrointestinais prévios.

As limitações dos resultados obtidos, de acordo com os trabalhos descritos, estão relacionadas às restrições da população estudada. Os estudos tiveram, em sua maioria, participantes leucodermas e do sexo masculino, além de estabelecerem, como critério de exclusão, indivíduos com outras comorbidades além da DM2. Não há estudos voltados ao uso do Orforglifon em indivíduos de maior gravidade, como portadores de insuficiências cardíaca, hepática ou renal, além de distúrbios endócrinos, hematológicos ou pulmonares. Desse modo, ainda não se sabe a segurança da associação de outras comorbidades além da DM2 com o Orforglifon. Todos os estudos randomizados analisados foram patrocinados pela mesma empresa farmacêutica.



Conclusão

O Orforglipron possui eficácia na perda de peso corporal, sendo um dos mais eficazes dentre os agonistas do receptor da GLP-1, além de se destacar quanto à posologia facilitada. Apresenta efeitos colaterais, principalmente gastrointestinais, equivalentes aos demais agonistas, sendo seguro para ser utilizado. Faltam estudos com grupo amostral mais amplo, capazes de avaliar a sua segurança e eficácia em indivíduos que apresentem outras comorbidades, além do diabetes mellitus tipo 2. A realização de novos estudos por grupos não patrocinados pela indústria farmacêutica para corroborar os resultados observados nesta revisão sistemática serão de fundamental importância.

Referências

1. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Diretrizes Brasileiras de Obesidade. 4ª ed. São Paulo; 2016. Available from: <https://abeso.org.br/obesidade-e-sindrome-metabolica/mapa-da-obesidade/>
2. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Mapa da Obesidade. Abeso. Available from: <https://abeso.org.br/obesidade-e-sindrome-metabolica/mapa-da-obesidade/>
3. Mancini MC, Halpern A. Tratamento Farmacológico da Obesidade. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia. 2002 Oct;46(5):497–512. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302002000500003>
4. Kim KK, Haam JH, Kim BT, Kim EM, Park JH, Rhee SY, *et al.* Evaluation and Treatment of Obesity and Its Comorbidities: 2022 Update of Clinical Practice Guidelines for Obesity by the Korean Society for the Study of Obesity. 2023 Mar;32(1):1–24. Available from: <https://doi.org/10.7570%2Fjomes23016>
5. Aroda VR, Rosenstock J, Terauchi Y, Altuntas Y, Lalic NM, Morales Villegas EC, *et al.* PIONEER 1: Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Monotherapy in Comparison With Placebo in Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2019 Jun;42(9):1724–32. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc19-0749>
6. Rosenkilde MM. Advances in incretin-based therapeutics for obesity. Nat Rev Endocrinol. 2024 Feb;20(2):67-68. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41574-023-00938-w>
7. Ma X, Liu R, Pratt EJ, Benson CT, Bhattachar SN, Sloop KW. Effect of Food Consumption on the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Once-Daily Orally Administered Orforglipron (LY3502970), a Non-peptide GLP-1 Receptor Agonist. Diabetes Ther. 2024 Apr;15(4):819-32. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13300-024-01554-1>
8. Wharton S, Blevins T, Connery L, Rosenstock J, Raha S, Liu R, *et al.* Daily Oral GLP-1 Receptor Agonist Orforglipron for Adults with Obesity. N Engl J Med. 2023 Sep;389(10):877-88. Available from: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2302392>



9. Frias JP, Hsia S, Eyde S, Liu R, Ma X, König M *et al.* Efficacy and safety of oral orforglipron in patients with type 2 diabetes: a multicentre, randomised, dose-response, phase 2 study. *Lancet*. 2023 Aug;402(10400):472-83. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01302-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01302-8)
10. Pratt E, Ma X, Liu R, Robins D, Haupt A, Coskun T *et al.* Orforglipron (LY3502970), a novel, oral non-peptide glucagon-like peptide-1 receptor agonist: A Phase 1a, blinded, placebo-controlled, randomized, single- and multiple-ascending-dose study in healthy participants. *Diabetes Obes Metab*. 2023 Jun;25(9):2634-41. Available from: <https://doi.org/10.1111/dom.15184>
11. Pratt E, Ma X, Liu R, Robins D, Conkun T, Sloop KW *et al.* Orforglipron (LY3502970), a novel, oral non-peptide glucagon-like peptide-1 receptor agonist: A Phase 1b, multicentre, blinded, placebo-controlled, randomized, multiple-ascending-dose study in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2023; 25(9):2634-41. Available from: <https://doi.org/10.1111/dom.15150>
12. Li H, Yu G, Huang Q, Yang B, Nie J, Liu Y *et al.* Efficacy and safety of GLP-1Ras for people with obesity: A systematic review based on RCT and Bayesian network meta-analysis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2024 Feb;171:116150-116150. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116150>
13. Baptista, LO. Efeitos dos agonistas do receptor GLP-1 no tratamento da obesidade. Porto, Portugal. Monografia [Licenciatura em Ciências da Nutrição] – Universidade Fernando Pessoa; 2022. Available from: https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/11600/1/TC_36704.pdf
14. Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Feb;20 suppl 1:5-21. Available from: <https://doi.org/10.1111/dom.13129>